



CORRELATION PHENOTYPE GENOTYPE DANS LE SYNDROME DE DOWN CHEZ LES ENFANTS SUIVIS A COTONOU

ALAO MJ¹, LALEYE A², SAGBO G³, ADJAGBA M².

¹ Service de Pédiatrie, Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune, Cotonou Bénin

² Laboratoire de Cytogénétique, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

³ Service de Pédiatrie et Génétique Médicale, Centre National Hospitalier et Universitaire, Cotonou, Bénin

Auteur correspondant : Dr MJ ALAO, 05 BP 2007, Tél 00 229 97 48 07 33, Fax : 00 229 21 30 40 96, Cotonou Bénin, Email : amomj@yahoo.fr

RESUME

Le syndrome de Down est le plus fréquent et le plus connu des syndromes malformatifs de l'espèce humaine. Il est cliniquement caractérisé par quatre groupes de symptômes : une hypotonie, une dysmorphie faciale, un retard mental et des malformations viscérales de façon moins constante. C'est la première cause de retard mental en dehors des anoxies périnatales dans les pays en voie de développement. Différentes formes cytogénétiques sont décrites avec de temps à autres des différences de présentation clinique. Dans le but d'établir une corrélation phénotype-génotype, nous avons instauré un suivi prospectif avec relevé systématique des éléments cliniques en fonction des formes cytogénétiques. Sur les deux années de suivi, 85 enfants avaient été reçus et suivis pour syndrome de down. Trois principales formes cytogénétiques avaient été retrouvées avec 82,36% (n=70) pour la trisomie 21 libre, 11,76% (n=10) pour la trisomie 21 en mosaïque et 5,88% (n=5) de trisomie 21 par iso-chromosome. Les éléments de suivi clinique étaient moins péjoratifs chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 en mosaïque que chez ceux qui étaient porteurs soit de la forme libre soit d'un iso-chromosome 21. Il y avait un lien statistiquement significatif entre la forme cytogénétique et le retard psychomoteur ($p < 10^{-6}$) et la morbidité infantile ($p = 0,000104$).

Mots-clés : Syndrome de Down, retard psychomoteur, dysmorphie faciale, hypotonie, trisomie 21

ABSTRACT

Down syndrome is the most known as human malformation. It is clinically characterized by hypotonia, facial dysmorphism, mental retardation and birth defects. It's the main etiology of mental deficiency apart of birth asphyxia in developing countries. Different cytogenetic patterns are described with sometimes variability in clinical presentations. In order to establish phenotype and genotype correlation, we conducted a prospective survey with data collection regarding cytogenetic presentation. After two years of follow up, 85 children were received and followed for Down syndrome. Three main cytogenetic patterns were observed with 82.36% (n=70) for free trisomy 21; 11.76% (n=10) for mosaicism and 5.88% (n=5) for trisomy 21 by iso-chromosome. Clinical data were less bad in mosaicism compared to other forms. Psychomotor delay ($p < 10^{-6}$) and morbidity ($p = 0.000104$) were significantly associated to cytogenetic form.

Key words: Down syndrome, psychomotor delay, facial dysmorphism, hypotonia, trisomy 21.

INTRODUCTION

Le syndrome de Down est le plus fréquent et le plus connu des syndromes malformatifs de l'espèce humaine. D'abord décrit en 1866 par Langdon Down, il a fallu attendre 1959 pour que Jérôme Lejeune le rattache à une trisomie 21 [1]. Il est cliniquement caractérisé par quatre groupes de symptômes : une hypotonie, une dysmorphie faciale, un retard mental et des malformations viscérales de façon moins constante. La dysmorphie faciale y est assez caractéristique avec des fentes palpébrales courtes classiquement orientées en haut et en dehors.

A cette dysmorphie faciale s'associe de façon constante un retard psychomoteur [2]. Son incidence varie de 1/650 à 1/1000 naissances vivantes. Mais elle augmente avec l'âge maternel après l'âge de 35 ans atteignant des chiffres tels que 1/100 entre 40 et 44 ans et 1/50 après 45 ans [3]. La prévalence varie d'un pays à un autre surtout selon qu'il y existe des programmes de dépistage anténatal [4]. C'est la première cause de

retard mental en dehors des anoxies périnatales dans les pays en voie de développement [5]. Un suivi régulier est actuellement proposé [6-8]. Ce suivi est mis en place à Cotonou dans le service de Pédiatrie et Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire depuis 2007 [9]. Différentes formes cytogénétiques sont décrites avec de temps à autres des différences de présentation clinique [10, 11]. Dans le but d'établir une corrélation phénotype-génotype, nous avons instauré un suivi prospectif avec relevé systématique des éléments cliniques en fonction des formes cytogénétiques. Nous faisons ici le point de ce suivi après deux ans en vue de mieux orienter la prise en charge.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective conduite dans le service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou de janvier 2010 à décembre 2011. Les patients inclus étaient les enfants reçus et suivi en consultation de génétique clinique pour syndrome de Down avec un

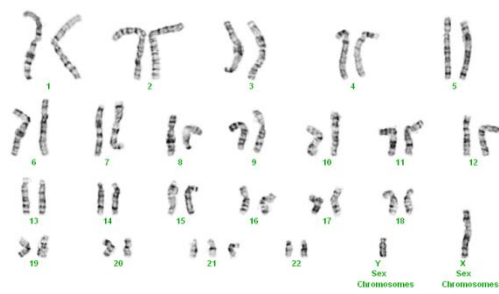
diagnostic cytogénétique formel. Le diagnostic était retenu sur la base d'un caryotype montrant une trisomie 21. Ce caryotype était réalisé au Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Après un prélèvement de 10 ml de sang total sur héparine sodium, le sang était mis en culture pendant 72 heures en présence d'un mitogène type phytohé-magglutinine A. Au bout de trois jours de culture, la division cellulaire était bloquée en métaphase par adjonction de la colchicine suivie d'un choc hypotonique dû au chlorure de potassium ajouté. Les chromosomes ainsi libérés étaient fixés avec un mélange alcool- acide acétique, puis étalés sur lame, colorée par Giemsa après une digestion trypsinique. La lecture était faite sur un microscope muni d'un analyseur d'image. Un suivi men-

suel chez les moins de 12 mois et trimestriel chez les plus de 12 mois avait été instauré.

A la première consultation, les éléments de la dysmorphie faciale étaient recueillis. Lors des autres consultations, les paramètres suivants étaient relevés : les indicateurs anthropométriques, les éléments du développement psychomoteur conformément au gross motor develop-ment [12], la cardiopathie congénitale et les éléments de la morbidité infantile classique (toux, rhume, lésions cutanées) [13]. Les données avaient été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête élaborée à cet effet puis traitées et analysées à l'aide du logiciel EPI INFO 7. La comparaison des proportions était faite à l'aide du test statistique chi carré avec comme seuil de significativité un $p \leq 0,05$.

RESULTATS

Sur les deux années de suivi, 85 enfants avaient été reçus et suivis pour syndrome de down. Trois principales formes cytogénétiques avaient été retrouvées avec 82,36% (n=70) pour la trisomie 21 libre (Fig. 1), 11,76% (n=10) pour la trisomie 21 en mosaïque et 5,88% (n=5) de trisomie 21 par iso-chromosome (Fig. 2).

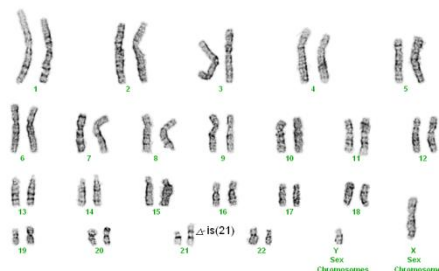


47,XY,+21

Fig. 1: Trisomie 21 libre



Fig. 3: Dysmorphie faciale classique



46,XY,i(21)

Fig. 2: Trisomie 21 par isochromosome 21



Fig. 4 : Dysmorphie faciale atténuée

Les éléments de suivi clinique étaient moins péjoratifs chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 en mosaïque que chez ceux qui étaient porteurs soit de la forme libre soit d'un iso-chromosome 21. Ces résultats sont consignés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Eléments de suivi clinique

	Dysmorphie classique (Fig.3)	Sévérité du retard psychomoteur	Cardiopathie congénitale	Morbidité infantile
Trisomie 21 libre (n=70)	70 (100%)	67 (95,71%)	20 (28,57%)	56 (80%)
Trisomie 21 en mosaïque (n=10)	6	2	1	3
Trisomie 21 par iso-chromosome (n=5)	3	4	1	2

Il y avait un lien statistiquement significatif entre la forme cytogénétique et le retard psychomoteur ($p < 10^{-6}$) et la morbidité infantile ($p = 0,000104$). Les résultats de la relation de liaison statistique entre les formes cytogénétiques (trisomie 21 libre et iso-chromosome 21 versus trisomie 21 en mosaïque) et le portage d'une dysmorphie classique, la sévérité du développement psychomoteur, la cardiopathie congénitale et la morbidité infantile sont consignés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Formes cytogénétiques et éléments de suivi

		Trisomie 21 libre et iso21	Trisomie 21 en mosaïque	p
Dysmorphie faciale	classique	75	6	0,057
	atténuée (Fig. 4)	12	4	
Retard psychomoteur	important	71	2	$< 10^{-6}$
	modéré	4	8	
Cardiopathie congénitale	présente	21	1	0,207
	absente	54	9	
	fréquente	58	2	
Morbidité infantile	moins fréquente	17	8	0,000104

DISCUSSION

Sur les deux années de suivi, 85 enfants avaient été reçus et suivis pour syndrome de down. Ce qui montre une augmentation croissante des naissances avec cette particularité génétique lorsqu'on se réfère aux données précédemment publiées sur le même site [9, 14]. Cette augmentation est réelle et est en rapport avec une plus bonne connaissance de cette pathologie et un accès plus facile aussi bien au diagnostic clinique que cytogénétique avec l'essor du laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou [15, 16].

Les principales formes cytogénétiques classiquement rapportées ont été retrouvées avec 82,36% pour la trisomie 21 libre, 11,76% pour la trisomie 21 en mosaïque et 5,88% pour la trisomie 21 par iso-chromosome. Cette dernière forme est en réalité une translocation robertsonienne der (21; 21) (q10 ; q10). Nous n'avons pas eu de translocation impliquant d'autres chromosomes notamment les acrocentriques tels que les chromosomes 13, 14 et 15 comme cela est souvent rapporté [10, 11, 17-19]. Les éléments de suivi clinique retrouvés étaient comme attendus moins

péjoratifs chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 en mosaïque que chez ceux qui étaient porteurs soit de la forme libre soit d'un iso-chromosome 21. Ce qui était du reste confirmé pas la liaison qu'il y avait entre la forme cytogénétique notamment l'absence de mosaïque et le retard psychomoteur ($p < 10^{-6}$) et la morbidité infantile ($p = 0,000104$).

Peu d'études ont abordé la problématique du mosaïcisme versus trisomie 21 libre sur le plan de la variabilité phénotypique. Le phénotype dans le syndrome de Down est secondaire à la présence en quantité anormalement élevée de gènes situés dans la région critique du Syndrome de Down (DSCR) [17, 20-22].

Cette présence en surplus aura manifestement plus de conséquences fâcheuses dans les formes libres que dans les formes mosaïques ou il y a une diminution de cet effet dose génique par la présence d'un groupe de cellules avec 46 chromosomes comme dans toute cellule humaine diploïde normale. Ce qui amoindrit en quelque sorte le phénotype du syndrome comme cela a été le cas chez bon nombre de patients porteurs de mosaïcisme..

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of head and neck. Oxford Monographs on Medical Genetics, 4th edition, Oxford, 2001; 42: 35-42.
2. Nivelon-Chevalier A. Trisomie 21. In : Prise en charge des maladies génétiques en pédiatrie. Lacombe D, Lyonnet S et Briard ML. Paris, Doin, 2006:225-35.
3. Jones KL. Smith's recognizable patterns of Human Malformation. 5th edition, Saunders, 1997: 8-13.
4. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics and first-year mortality of Down syndrome: A national study. *J Pediatr*.2008; 125:15-9.
5. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. Four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health* 2006; 17(2): 221-5.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:442-9.
7. de Fremerville B, Bessuges J, Céleste B, Hennequin M, Noack N, Pennaneach J, Vanthiegem R, Touraine R. L'accompagnement des enfants porteurs de trisomie 21. *mt pédiatrie* 2007 ;10 (4): 272-80.
8. Baum RA, Nash PL, Foster JEA, Spader M, Ratliff-Schaub K, Coury DL. Primary care of children and adolescents with Down syndrome: An update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 241 - 61.
9. Ala MJ, Sagbo GG, Lalèyè A, Ayivi B. Aspects épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du syndrome de Down au Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, Bénin: A propos de 20 cas. *Clin Mother Child Health* 2010; 7 (1): 1165-71.
10. Azman BZ, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB, Nor Atifah MA, Kannan TP, Zilfalil BA. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J* 2007; 48(6):550-4.
11. Sheth F, Rao S, Desai M, Vin J and Sheth J. Cytogenetic analysis of Down syndrome in Gujarat. *Indian Pediatrics* 2007; 44:774-7.
12. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Pædiatrica*, 2006; Suppl 450: 86-95.
13. Organisation Mondiale de la Santé. Soins hospitaliers pédiatriques. Prise en charge des affections courantes dans les petits hôpitaux. 419p.
14. Alao M J, Ayivi B, Lalèyè A, Adjagba M et Darboux R. Consultation de Génétique Médicale : Expérience béninoise. *Med Afr Noire* 2008 ; 55 (7) : 373-76.
15. Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008; 152(1): 20-4.
16. Gangbo F, Lalèyè A, Alao MJ, Adjagba M, Lawani P, Darboux R. Une décennie de pratique de caryotype au laboratoire de cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou au Bénin: bilan et perspectives d'avenir. *JAMO* 2010 ; 4(1) :41-44.
17. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, Lespinasse J, Bottani A, Dahoun S, Taine L, Doco-Fenzy M, Cornillet-Lefèbvre P, Pelet A, Lyonnet S, Toutain A, Colleaux L, Horst J, Kennerknecht I, Wakamatsu N, Descartes M, Franklin JC, Florentin-Arar L, Kitsiou S, Aït Yahya-Graison E, Costantine M, Sinet PM, Delabar JM, Antonarakis SE.. Genotype phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17:454 – 466.
18. Balkan M, Akbas H, Isi H, Oral D, Turkyilmaz A, Kalkanli S, Simsek S, Fidanboy M, Alp MN, Gedik A, Budak T. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. *Genet Mol Res* 2010; 9 (2): 1094-1103.
19. Jaouad I C, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J* 2010; 51(2): 133-136.
20. Roper RJ, Reeves RH (2006) Understanding the basis for Down syndrome phenotypes. *PLoS Genet* 2(3): e50.
21. Aït Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, Rossier J, Personnaz L, Creau N, Bléhaut H, Robin S, Delabar JM, Potier MC. Classification of Human Chromosome 21 Gene-Expression Variations in Down syndrome : Impact on Disease Phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 475–491.
22. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VLJ and Fisher EMC. Down syndrome-recent progress and future prospects. *Human Molecular Genetics* 2009; 18(1): 75-83.